

## اثرات مرکزی بکلوفن، ویگابترین و میدازولام بر روی حرکات جهشی (Saccadic) چشم در انسان

دکتر حسن صدراپی\*

### چکیده:

تکنیک سنجش حرکات Saccadic چشم که کنترل آن از اراده و اختیار شخص خارج است، یک روش نسبتاً حساسی برای مطالعه و اندازه گیری اثرات بعضی داروهاست که بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می گذارد. هر چند که آناتومی و فیزیولوژی قسمتهایی از مغز که حرکات Saccadic چشم را کنترل می کنند به خوبی شناخته شده است، ولی به فارماکولوژی حرکات Saccadic چشم در انسان کمتر توجه شده است. هدف این تحقیق مطالعه بیشتر نقش رستورهای گابا-بنزودیازپین در شروع و کنترل حرکات Saccadic است. برای این منظور آگونیست رستور  $GABA_B$  "بکلوفن" (شل کننده عضلانی با اثرات مرکزی)، مهار کننده آنزیم گابا ترانس آمیناز "ویگابترین" (داروی ضد صرع) و آگونیست بنزودیازپین "میدازولام" (داروی ضد اضطراب و کمک بیهوشی) بکار گرفته شد. این مطالعه بر روی نه نفر داوطلب در بیمارستان Bristol Royal Infirmary به صورت یک مطالعه دو سوء کور انجام گرفت و با پلاسبو مقایسه گردید. در این مطالعه علاوه بر اندازه گیری ضربان قلب و فشار خون یک سری روانکاو خود آزمون نیز از میزان Alertness داوطلبین جهت مقایسه به عمل آمد. بکلوفن و ویگابترین اثر معنی داری بر روی حرکات Saccadic و خود آزمونهای اضطراب، خمودی و هوشیاری نداشتند ولی میدازولام تغییرات معنی داری در سرعت پیک، شتاب اوج گیری و شتاب افت کننده حرکات Saccadic، نسبت شتاب اوج گیری به شتاب افت کننده و Saccadic error به وجود آورد. میدازولام همچنین بر میزان خمودی داوطلبین افزود و همزمان اضطراب و هوشیاری داوطلبین را کاهش داد. هیچ گونه تداخل اثر دارویی بین بکلوفن یا ویگابترین با میدازولام مشاهده نگردید. این مطالعه بیانگر این است که رستور  $GABA_B$  نقشی در کنترل حرکات Saccadic چشم ندارد و رستورهای  $GABA_A$  که در ارتباط با رستورهای بنزودیازپین هستند نقش مهم تری دارند. عدم تأثیر ویگابترین بر روی حرکات Saccadic چشم غیر منتظره است و فاکنورهای فارماکودینامیکی و فارماکودینامیکی ممکن است تأثیر گذار باشند. استفاده از آگونیستهای انتخابی  $GABA_B$  می تواند نقش این رستورها را در کنترل حرکات Saccadic چشم روشن تر کند.

واژه های کلیدی: حرکات Saccadic چشم، ویگابترین، بکلوفن، میدازولام، بنزودیازپین

### مقدمه:

مرکز بینایی در کورتکس، Superior colliculi، basal ganglia، تالاموس و بخشی از reticular formation در ساقه مغز تولید و کنترل می شوند (۱۵، ۲۴). در مقایسه با اطلاعات وسیعی که در

حرکات Saccadic چشم، حرکات جهشی سریع چشم هستند که تغییرات سریع و دقیق دید را از یک نقطه به نقطه دیگر امکان پذیر می سازند (۵). حرکات Saccadic چشم توسط چندین هسته مغزی از جمله

\* استادیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

رابطه با آناتومی و فیزیولوژی حرکات Saccadic چشم وجود دارد توجه کمتری به اثرات داروها و فارماکولوژی حرکات Saccadic چشم شده است. مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته است بررسی اثرات برخی از داروهای سداتیو بوده است که عموماً حرکات Saccadic چشم را کاهش داده‌اند. این مطالعات شامل گزارشاتی است که بیانگر اثرات کاهندگی الکل بر روی حرکات Saccadic چشم و طولانی کردن مدت Saccade است (۱۶،۴). اولین گزارش بررسی اثرات داروها بر روی حرکات Saccadic چشم توسط Aschoff با استفاده از دیازپام انجام گرفت (۲) و نشان داده شد که دیازپام سرعت Saccade را کاهش و بر طول مدت Saccade می‌افزاید. پس از آن گزارشات مشابهی در رابطه با بنزودیازپین‌های دیگر نیز ارائه گردید (۲۳،۲۲،۹،۷،۴). بعضی از این داروها عبارتند از کلردیازپوکساید (۹)، کلونازپام و دزمیتیل دیازپام (۴)، میدازولام (۱۹،۳)، تماریام و نیترازپام (۴). گزارشی هم در مورد اثرات کاهندگی حرکات Saccade توسط داروهای سداتیو و ضد صرع از جمله آمیلوباریتون و کاربامازپین نیز وجود دارد (۲۲،۵) ولی این اثرات برای والپروئات سدیم و فنی توئین نشان داده نشده است. اگر چه از نقطه نظر اثرات فارماکولوژیک، این داروها ممکن است متفاوت به نظر برسند ولی فعالیت مشترکشان ارتباط آنها با رسپتور کمپلکس گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) بنزودیازپین - کلریداینوفور است. یک فرضیه ساده که بتواند اثرات سداتیو و کاهش حرکات Saccade چشم را توجیه کند ارتباط مستقیم و غیر مستقیم آنها با این رسپتور است. در این صورت یک آگونیست رسپتور گابا بایستی اثرات مشابه بنزودیازپین‌ها داشته باشد. البته شواهد دیگری هم برای نقش رسپتور گابا در کنترل حرکات Saccade چشم وجود دارد. مطالعات Hikosaki & Wurtz (۱۲،۱۱،۱۰) بر روی میمون نشان داده است که تزریق موسیمول (یک آگونیست گابا) در Superior colliculus

موجب افزایش تأخیر در شروع حرکات Saccade و کاهش سرعت و دقت حرکات Saccade گردید. در حالی که تزریق آنتاگونیست گابا "بیکوکولین" در همین قسمت موجب تسهیل شروع حرکات Saccade گردید. این محققین همچنین نشان دادند که اگر موسیمول و بیکوکولین را در basal ganglia میمون تزریق کنند اثر آن مخالف اثراتی است که در تزریق Superior colliculus مشاهده گردید. علاوه بر اینها شواهد نروفیزیولوژی و نروآناتومی دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد نرونها گاباثرژیک نقش مهمی در تولید و کنترل حرکات Saccade در Superior colliculus و basal ganglia دارند (۱۸). هر دو این مناطق غنی از رسپتورهای بنزودیازپینی نیز هستند (۲۵).

هدف از این تحقیق بررسی بیشتر فارماکولوژی رسپتور گابا در کنترل حرکات Saccadic چشم به عنوان یک مقیاس کمی برای سنجش اثرات مرکزی برخی داروها است. این اثرات با روانکاوی خود آزمون که امروزه برای سنجش میزان اثرات مرکزی داروها استفاده می‌شود نیز مقایسه می‌گردد. مطالعه اثرات آگونیست یا آنتاگونیست‌های رسپتور گابا بر روی حرکات Saccade چشم در انسان گزارش نشده است. در واقع به علت اثرات توکسیک، این گونه داروها برای استفاده در انسان مناسب نیستند. بنابراین جایگزین دیگر برای مطالعه نقش رسپتور گابا استفاده از آگونیست انتخابی تر GABA<sub>B</sub> "بکلوفن" و مهار کننده آنزیم گابا-ترانسزامیناز "ویگابترین" به تنهایی و به همراه آگونیست بنزودیازپین "میدازولام" است. اگر ویگابترین میزان نروترانسسمیتر مهارتی گابا را در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) افزایش دهد پیش بینی می‌شود که موجب خمودی و کاهش حرکات Saccade گردد. از آنجا که عمل گابا و بنزودیازپین‌ها در نتیجه افزایش کانداکتانس یون Cl<sup>-</sup> از طریق کانال رسپتور گابا است (۲۱)، افزایش غلظت گابا در CNS باید بتواند اثرات میدازولام بر روی حرکات

time (mins)	procedure
-30	+SEM, BP/HR, VAS
-15	+SEM, BP/HR, VAS
-3	+SEM, BP/HR, VAS
-1	+blood sample (GABA concentration)
0	+capsule administration
30	+SEM, BP/HR, VAS
60	+SEM, BP/HR, VAS
90	+SEM, BP/HR, VAS
120	+SEM, BP/HR, VAS
148	+SEM, BP/HR, VAS
149	+blood sample (GABA and drug concentrations)
150	+i.v. midazolam 12µg/kg
155	+SEM, BP/HR, VAS
165	+SEM, BP/HR, VAS
180	+SEM, BP/HR, VAS

**Legend:**

SEM: saccadic eye movements  
BP/HR: blood pressure and heart rate  
VAS: visual analogue rating scales

**نمودار شماره ۱: پروتکل آزمایش**

علاوه بر اندازه گیری ضربان قلب و فشار خون یک سری روانکاوی خود آزمون (Subjective) نیز از میزان اضطراب (anxiety)، خمودی (sedation) و هوشیاری (alertness) داوطلبین (با استفاده از Score صفر تا صد) در کنار ثبت حرکات Saccadic جهت مقایسه به عمل آمد. کپسولهای مشابه برای بکلوفن، ویگابترین و پلاسبو در داروخانه بیمارستان ساخته و کد و برنامه دارویی نیز توسط آنان تهیه گردید.

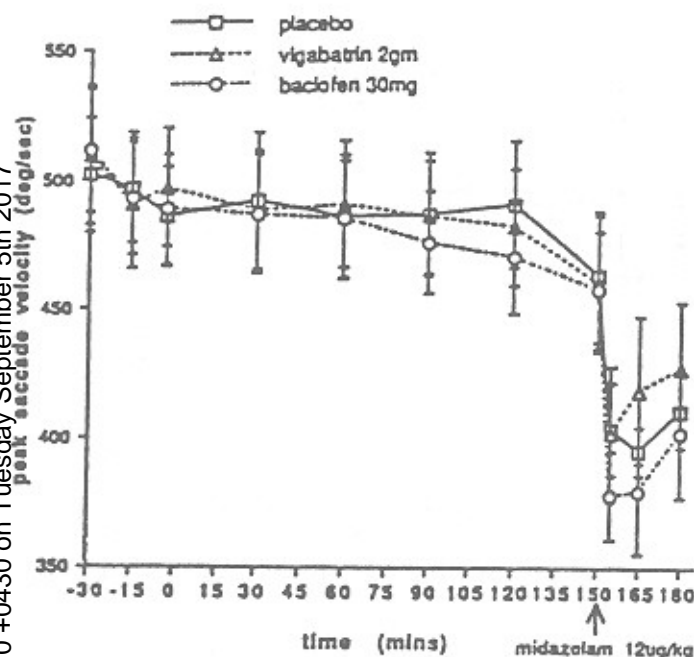
پارامترهای مورد سنجش: حرکات Saccadic افقی با استفاده از تکنیک electrooculography ثبت گردید. دو الکترود نقره‌ای در دو طرف خارجی چشم و الکترود

در CNS باید بتواند اثرات میدازولام بر روی حرکات Saccade چشم را تشدید کند. از آنجا که رستپور GABA<sub>B</sub> ارتباطی با رستپورهای بنزودیازپینی ندارد پیش‌بینی نمی‌شود که بکلوفن اثر مستقیمی بر روی حرکات Saccade چشم داشته باشد.

**مواد و روشها:**

این مطالعه که قبلاً به تأیید Local ethics committee در شهر بیرستول انگلستان رسیده بود، بر روی نه نفر داوطلب مرد سالم (۲۱-۳۸ سال سن) صورت گرفت. قبل از شروع مطالعه کلیه داوطلبین رضایت نامه کتبی برای شرکت در این مطالعه را امضاء کردند و همگی برای اطمینان از سلامتی از لحاظ فیزیکی و بیوشیمیایی و هماتولوژیکی آزمایش شدند.

پروتکل آزمایش: این مطالعه بالینی در یک اتاق نیمه تاریک در بخش تحقیقاتی بیمارستان Bristol royal infirmary (انگلستان) به صورت یک مطالعه دو سوء کور در سه روز متفاوت با فواصل یک هفته‌ای انجام گرفت. در هر روز آزمایش داوطلب یکی از داروهای بکلوفن، ویگابترین یا پلاسبو را دریافت می‌کرد. ساعت انجام آزمایش برای هر داوطلب ثابت بود. شش ساعت قبل از شروع آزمایش داوطلبین از خوردن و آشامیدن اجتناب کردند. پروتکل زمان انجام آزمایشات در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. حرکات Saccadic سه مرتبه قبل از تجویز خوراکی دارو (۳۰ دقیقه) و پنج بار بعد از تجویز بکلوفن (30mg)، ویگابترین (2g) یا پلاسبو تکرار گردید (۱۵۰ دقیقه). سپس میدازولام (12µg/kg) به صورت وریدی تجویز و ثبت حرکات Saccadic سه مرتبه دیگر تکرار شد. دوزهای مورد استفاده حداکثر دوز حاد روزانه در British National Formulary است. در این مطالعه



**نمودار شماره ۲:** اوج سرعت حرکات Saccadic چشم قبل و بعد از بکلوفن (۳۰ mg)، ویگابترین (۲g) و پلاسبو (تجویز در زمان صفر) و بعد از میدازولام (۱۲ μg/kg) (تجویز در زمان ۱۵۰ دقیقه). کلیه اعطاء میانگین ± خطای معیار هستند، (n=۹، ثانیه/درجه=واحد). مقایسه پاسخ داروها با هم در طول آزمایش با استفاده از ANOVA تفاوت معنی داری را در طول آزمایش نشان می دهد که ناشی از اثرات میدازولام است ( $P < 0.001$ )، ولی تفاوت معنی داری از نظر آماری بین اثرات بکلوفن یا ویگابترین در مقایسه با پلاسبو قبل و بعد از تجویز میدازولام وجود ندارد.

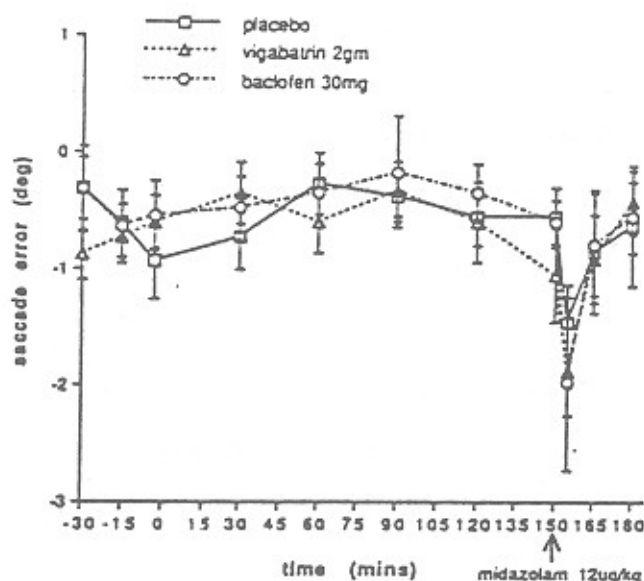
مساوی (حدود ۷٪) در طول دو ساعت در اوج سرعت Saccade با هر سه درمان وجود دارد که از نقطه نظر آماری حائز اهمیت نیست. بعد از تجویز میدازولام کاهش معنی داری (حدود ۸۰٪ افت) در سرعت پیک Saccade پدید آمد (نمودار شماره ۲). هیچ یک از سه دارو (ویگابترین، بکلوفن و پلاسبو) تأثیر معنی داری بر روی شتاب اوج گیری و شتاب افت کنندگی حرکات Saccade نداشتند و به همین ترتیب تغییر قابل ملاحظه ای هم بر روی نسبت شتاب اوج گیری و شتاب افت کنندگی حرکات Saccade بعد از تجویز ویگابترین، بکلوفن یا پلاسبو مشاهده نگردید ولی به دنبال تجویز میدازولام کاهش شدیدی در شتاب

سوم در قسمت پیشانی بین دو چشم بر روی پوست چسبانده شد. در فاصله ۶۷ سانتیمتری چشمها صفحه ای افقی از دیودها قرار می گرفت و از داوطلب خواسته می شد که با چشم حرکات جهشی نور را دنبال کند. زاویه Saccadic از ۴۰ شروع و با زاویه ۵ کم می شد تا جایی که زاویه ۱۰ کامل گردد. پارامترهای مربوط به حرکات Saccadic چشم بر روی کامپیوتر با استفاده از برنامه Cardiff Saccade Generation و Analysis System ثبت و ضبط گردید. گراف مربوط به هر پارامتر در مقابل زاویه های مختلف رسم و میزان هر پارامتر در زاویه ۳۶ قرائت گردید زیرا در این زاویه گراف به حالت پلاتو (پایدار) می رسد. جزئیات بیشتر اساس و چگونگی ثبت حرکات Saccade با روش فوق توسط Smith و همکاران (۲۰) و Marshall و همکاران (۱۴) گزارش شده است.

**آنالیز آماری:** میانگین هر پارامتر در هر زمان محاسبه و با مقدار قبل از تجویز دارو و پلاسبو مقایسه گردید. برای این منظور از تستهای آماری Student's t-test برای پارامترهای Saccade و Mann Whitney U-test برای روانکاوای خود آزمون استفاده شد. برای مقایسه اثرات داروها در طول زمان آزمایش از تست آنالیز واریانس سه طرفه (ANOVA) استفاده شد.

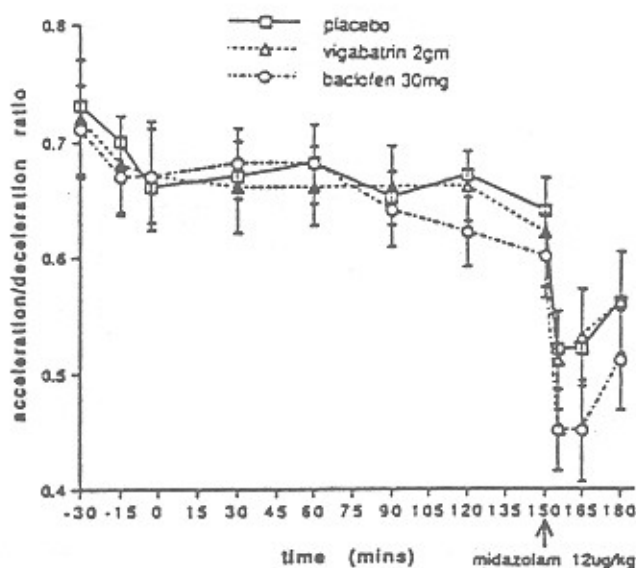
## نتایج:

**پارامترهای Saccade:** پارامترهای Saccade مورد مطالعه در تحقیق عبارتند از اوج سرعت Saccade، شتاب اوج گیری و افت کننده Saccade، تأخیر در شروع حرکات Saccade و خطای Saccade که تعیین کننده دقت حرکات Saccadic چشم برای قرار گرفتن بر روی هدف است. مقایسه اوج سرعت Saccade در روزهای مختلف قبل از تجویز داروها تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. بعد از تجویز کپسول کاهش مختصر ولی



**نمودار شماره ۴:** خطای مطلق حرکات Saccadic چشم (میزان دقت قرار گرفتن چشم بر روی هدف) قبل و بعد از تجویز بکلوفن (۳۰mg)، ویگابترین (۲g) و پلاسبو (تجویز در زمان صفر) و بعد از تزریق میدازولام (۱۲μg/kg) (تجویز در زمان ۱۵۰ دقیقه). کلیه اعداد میانگین ± خطای معیار است (n=۹، واحد=درجه). مقایسه پاسخ داروها با هم در طول آزمایش با استفاده از ANOVA تفاوت معنی داری را در طول آزمایش نشان می دهد که ناشی از اثرات میدازولام است (P<۰/۰۰۱)، ولی تفاوت معنی داری از نظر آماری بین اثرات بکلوفن یا ویگابترین در مقایسه با پلاسبو قبل و بعد از تجویز میدازولام وجود ندارد.

پلاسبو معادل ۱۴۶±۸ms، ۱۵۰±۱۱ms و ۱۵۶±۵ms است. هیچ گونه تفاوت معنی داری در شروع حرکات Saccade قبل از تجویز ویگابترین و بکلوفن در مقایسه با پلاسبو و کنترل قبل از تجویز دارو وجود نداشت. میدازولام نیز بر روی تأخیر شروع حرکات Saccade چشم تأثیری نگذاشت. به طور کلی می توان گفت که تنها دارویی که در این مطالعه تغییراتی در بعضی از پارامترهای حرکات Saccade چشم به وجود آورد میدازولام است. مقایسه اثر میدازولام همراه با بکلوفن یا ویگابترین بر روی پارامترهای Saccade هم تفاوت معنی داری در مقایسه با میدازولام به اضافه پلاسبو نشان نمی دهد.



**نمودار شماره ۳:** نسبت شتاب پیک اوج گیری به شتاب پیک افت کنندگی حرکات Saccadic چشم (تقارن شتاب) قبل و بعد از تجویز بکلوفن (۳۰mg)، ویگابترین (۲g) و پلاسبو (تجویز در زمان صفر) و بعد از تزریق میدازولام (۱۲μg/kg) (تجویز در زمان ۱۵۰ دقیقه). کلیه اعداد میانگین ± خطای معیار است (n=۹، واحد=درجه). مقایسه پاسخ داروها با هم در طول آزمایش با استفاده از ANOVA تفاوت معنی داری را در طول آزمایش نشان می دهد که ناشی از اثرات میدازولام است (P<۰/۰۰۱)، ولی تفاوت معنی داری از نظر آماری بین اثرات بکلوفن یا ویگابترین در مقایسه با پلاسبو قبل و بعد از تجویز میدازولام وجود ندارد.

اوج گیری، شتاب افت کنندگی و همچنین نسبت این دو به وجود آمد (نمودار شماره ۳). مقایسه اثرات ویگابترین و بکلوفن بر روی خطای حرکات Saccade چشم در مقایسه با میزان قبل از تجویز دارو با پلاسبو تغییر معنی داری را در میزان خطای حرکات Saccade چشم نشان نمی دهد ولی بعد از تزریق میدازولام افت شدیدی در میزان خطای حرکات Saccade مشاهده گردید و حدود ۱۵ دقیقه بعد به میزان قبل از تجویز میدازولام برگشت (نمودار شماره ۴). پارامتر دیگر Saccade که در این مطالعه اندازه گیری شد تأخیر در شروع حرکات Saccade چشم بعد از جهش نور است. میزان این تأخیر به ترتیب برای ویگابترین، بکلوفن و

**جدول شماره ۱:** اثرات ویگابترین و بکلوفن بر روی روانکاوی خود آزمون میزان ساداتیوتی، اضطراب و هوشیاری قبل و بعد از تجویز دارو

روانکاوی خود آزمون (۱۰۰ تا ۰) Score	قبل از دارو	بعد از دارو	بعد از میدازولام
ویگابترین	۱۶±۵	۱۵±۴	۲۰±۸*
خمودی			
بکلوفن	۱۵±۵	۲۰±۶	۳۶±۲*
پلاسبو	۱۱±۴	۱۷±۶	۲۹±۷*
اضطراب			
ویگابترین	۷±۳	۶±۲	۴±۲
بکلوفن	۷±۳	۷±۳	۵±۱
پلاسبو	۴±۲	۶±۲	۱±۲
هوشیاری			
ویگابترین	۷۱±۶	۷۲±۵	۲۱±۷**
بکلوفن	۷۰±۶	۶۴±۵	۲۲±۶**
پلاسبو	۷۲±۵	۶۶±۵	۲۵±۶**

روانکاوی خود آزمون بر اساس رده بندی Visual analogue Scales از صفر تا صد سنجیده شده است. (بیشترین موردی که فرد تاکنون داشته است "حداکثر ۱۰۰ ..... ۰ هیچ"). هر عدد میانگین ۹ مورد سنجش (± خطای معیار) در زمانهای یکسان قبل از تجویز دارو (t=۰). قبل از تجویز میدازولام (t=۱۵۰) و بعد از تجویز میدازولام را نشان می دهد.

\*نشان دهنده تفاوت معنی دار از نظر آماری در مقایسه با کنترل قبل از تجویز دارو است.  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$

حرکات Saccadic چشم که کنترل آن از اراده و اختیار شخص خارج است یک روش نسبتاً حساس و ساده برای مطالعه و اندازه گیری اثرات بعضی داروهاست که بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می گذارند.

نتایج مهم این مطالعه نخست تأیید اثرات میدازولام به عنوان یک بنزودیازپین بر روی حرکات Saccadic چشم است. ثانیاً این مطالعه نشان داد که ویگابترین و بکلوفن تأثیری بر روی حرکات Saccadic چشم در داوطلبین سالم ندارد و ثالثاً هیچ گونه تداخل یا تقویت اثر بین میدازولام و ویگابترین یا بکلوفن وجود ندارد. اثرات میدازولام بر روی پارامترهای مختلف Saccade متفاوت است. اوج سرعت Saccade به شدت کاهش یافت. در حالی که نسبت شتاب اوج گیری به شتاب افت کنندگی حرکات Saccade (این نسبت تعیین کننده تقارن در حرکات Saccade چشم است) نشان می دهد که اثر دارو بر روی شتاب پیک افت کنندگی بیش از شتاب پیک

بکلوفن و ویگابترین از نظر آماری اثر معنی داری بر روی روانکاوی خود آزمون اضطراب، خمودی و هوشیاری نداشتند ولی میدازولام بر میزان خمودی داوطلبین افزود و همزمان میزان اضطراب و هوشیاری داوطلبین را کاهش داد. میزان این ارقام در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. به همین ترتیب ویگابترین و بکلوفن تغییرات معنی داری از نظر آماری بر روی ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نداشتند ولی میدازولام موجب کاهش اندکی در فشار خون دیاستولیک گردید.

### بحث:

سنجش اثرات داروهایی که بر روی دستگاه عصبی مرکزی عمل می کنند بیشتر به صورت Subjective انجام می گیرد که تحت تأثیر شرایط و وابسته به اظهار نظر بیمار یا شخص مطالعه کننده است. تکنیک جدید سنجش



محسوس نیست. کاهش اندک و تدریجی مشاهده شده در ضربان قلب و فشار خون ممکن است به علت آرام شدن (relaxation) داوطلبین در طول آزمایش باشد به خصوص که بعد از تجویز میدازولام داوطلبین بر روی تخت می‌خوابیدند.

ویگابترین که موجب افزایش غلظت نروترانسمیتر گابا در مغز می‌شود تأثیری بر روی حرکات Saccade نداشت. با فرض بر اینکه اثر بنزودیازپین‌ها از طریق تقویت اثر گابا اعمال می‌شود (۲۱) نتایج ما در مورد دارویی که موجب افزایش غلظت گابا در مغز می‌شود غیر منتظره است اگر چه توضیحاتی هم می‌تواند وجود داشته باشد. اولین، توجیه می‌تواند این باشد که طول مدت آزمایش کوتاه بوده است و میزان گابا در مغز به اندازه کافی افزایش پیدا نکرده است. سنجش غلظت پلاسمایی ویگابترین نشان می‌دهد که غلظت پلاسمایی دارو بالاست و این دارو به خوبی به مغز نفوذ می‌کند. بنابراین ویگابترین کافی برای مهار آنزیم گابا ترانسز آمیناز موجود بوده است. در مورد زمان مهار آنزیم نمی‌توان به دقت اظهار نظر کرد. تنها مطالعه انجام شده که غلظت گابا را در مغز انسان اندازه‌گیری کرده است شش ساعت بعد از تجویز ویگابترین بوده است و در این مدت افزایش معنی‌داری از نقطه نظر آماری در میزان گابا در مایع CSF مشاهده شده است (Vigabatrin Clinical Investigation Brochure, Merrell-Dow, Cincinnati). متأسفانه در این تحقیق غلظت پلاسمایی گابا سنجیده نشد ولی تحقیقات قبلی بر روی آنزیم گابا ترانسز آمیناز در رات و انسان نشان داده است که آنزیم گابا ترانسز آمیناز محیطی سریعاً (۵/۰ تا ۲ ساعت) توسط ویگابترین مهار می‌شود (۶). احتمال دوم این است که غلظت گابا در مغز افزایش یافته است ولی نسبت به اثرات آن سریعاً تحمل حاصل گردیده است. با نداشتن غلظت پلاسمایی و غلظت مایع نخاعی - مغزی (CSF) گابا نمی‌توان به این احتمال زیاد توجه کرد ولی

اوج‌گیری بوده است. به عبارت دیگر در طول مدت حرکات Saccade، زمان بیشتری برای کاهش سرعت Saccade در مقایسه با زمان لازم برای اوج‌گیری صرف شده است و این خود می‌تواند دلالت بر این داشته باشد که تأثیر دارو بر روی مسیرهای تحریکی و مهارتی متفاوت است و یا اینکه پارامترهای مختلف Saccade توسط قسمت‌های متفاوتی از مغز کنترل می‌شوند که حساسیت متفاوتی نسبت به بنزودیازپین‌ها دارند. برای مثال نشان داده شده است که مخچه نقش مهمی در کنترل شتاب افت‌کننده Saccade دارد در حالی که قسمت‌های دیگر مغز از جمله ساقه مغز و Basal ganglia در کنترل شتاب اوج‌گیری نقش دارند (۸، ۲۴). پارامتر دیگری که میدازولام بر آن تأثیر گذاشت خطای Saccade بود که نشان می‌دهد میدازولام موجب می‌شود که چشم قبل از رسیدن کامل به هدف متوقف شود. بر خلاف دیگر پارامترهای Saccade، تأثیر میدازولام بر روی خطای Saccade کوتاه مدت بود و این نشان می‌دهد که احتمالاً قسمت‌هایی از مغز که تنظیم‌کننده دقت حرکات Saccade است نسبت به میدازولام سریعاً تحمل پیدا می‌کنند. پارامتری که میدازولام بر آن تأثیری نداشت تأخیر در شروع حرکات Saccade بود. البته این پارامتر بر خلاف دیگر پارامترهای حرکات Saccade می‌تواند به صورت ارادی هم کنترل شود ولی از داوطلبین خواسته شده بود که قبل از شروع حرکت نور، چشم را حرکت ندهند. اگر حرکت چشم قبل از حرکت نور انجام می‌گرفت کامپیوتر آن نتایج را حذف می‌کرد. روانکاو خود آزمون نیز اثرات سداتیو میدازولام و کاهش در میزان هوشیاری داوطلبین را نشان می‌دهد که ناشی از اثرات خواب‌آوری میدازولام است. میزان کاهش اضطراب در داوطلبین به خوبی اثرات سداتیو نیست که البته این بدین علت است که داوطلبین ما افراد سالم بودند و قبل از تجویز دارو هم اضطراب ناچیزی داشتند. تغییرات قلبی عروقی در طول این مطالعه زیاد

اگر تحمل نسبت به گابا به وجود آمده باشد در این صورت اثرات میدازولام نیز باید کاهش می‌یافت ولی تفاوتی میان اثرات میدازولام در حضور و یگاباترین و پلاسبو وجود ندارد. سومین توضیح می‌تواند مهار غیر انتخابی آنزیم گابا ترانس‌آمیناز در تمامی دستگاه عصبی مرکزی باشد. بنابراین فرضیه هر دو مسیر تحرکی و مهاری شروع و کنترل حرکات Saccade به یک نسبت تحت تأثیر قرار گرفته‌اند. زیرا مطالعات Hikosaka & Wurtz در میمون نشان داده است که تزریق آگونیست رسپتور  $GABA_A$  در Basal ganglia سرعت Saccadic چشم را افزایش در حالی که تزریق آن در Superior colliculus سرعت حرکات Saccadic چشم را کاهش می‌دهد (۱۲، ۱۱). اگر اثر مشابهی هم در انسان رخ دهد آنگاه افزایش یکنواخت گابا در این دو مرکز تأثیری بر روی حرکات Saccade نخواهد داشت. چهارمین احتمال این است که تغییرات در حرکات Saccade یک عمل غیر اختصاصی است و به دنبال اثرات ساداتیو داروها به وجود می‌آید زیرا در این مطالعه فقط هنگامی که اثرات ساداتیو مشاهده می‌شود تغییرات در پارامترهای حرکات Saccade به وجود می‌آید. اگر چه مشکل است که این فرضیه را نادیده گرفت ولی شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تغییرات Saccade و ساداتیوتی دو فرآیند کاملاً مجزا هستند (۳). این مطالعه بیانگر این است که رسپتور  $GABA_B$  نقشی در کنترل حرکات Saccadic ندارد و رسپتورهای

$GABA_A$  که در ارتباط با رسپتورهای بنزودیازپین هستند نقش مهم‌تری دارند. عدم تأثیر و یگاباترین بر روی حرکات Saccadic چشم غیر منتظره است. هر چند که فاکتورهای فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی مختلفی ممکن است تأثیر گذار باشند ولی از آنجا که افزایش میزان  $GABA$  در مغز به صورت انتخابی صورت نمی‌گیرد ممکن است هر دو مسیرهای تحرکی و مهاری حرکات Saccadic تحت تأثیر قرار گیرند. این مطالعه اثرات میدازولام را به خوبی بر روی پارامترهای Saccadic نشان می‌دهد و به نظر می‌رسد که بنزودیازپین‌ها اثرات انتخابی‌تری بر روی حرکات Saccadic چشم دارند. جالب‌تر آنکه دارویی که بر روی حرکات Saccadic تأثیر نداشت، تغییر معنی‌داری هم در روانکاوی خود آزمون نشان نداد. پس سنجش حرکات Saccadic چشم علاوه بر این که معیاری برای سنجش عملکرد طبیعی دستگاه عصبی مرکزی است می‌تواند به عنوان یک اندیکاسیون کمی برای میزان اثرات مرکزی داروها (مثل خمودی، اضطراب) به کار رود.

### تشکر و قدردانی:

با تشکر از وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی که هزینه این تحقیق را فراهم کرده و با تشکر از کارکنان بخش تحقیقاتی بیمارستان Bristol royal infirmary انگلستان که اینجانب را در اجرای این پژوهش یاری نمودند.



## References:

- 1- Aizawa H.; Wurtz RH. Reversible inactivation of monkeys superior colliculus. I. Curvature of saccade trajectory. *J Neurophysiol*, 79: 2082-96, 1988.
- 2- Aschoff CJ. Veränderungen rascher blickbewegungen (Saccaden) beim menschen unter diazepam(valium). *Archiv fuer psychiatrie und nevkrankheiten*. 211: 325-32, 1961.
- 3- Ball DM.; Glue P.; Wilson S.; Nutt DJ. Pharmacology of saccadic eye movements in man. I. Effect of benzodiazepine receptor ligands midazolam and flumazenil. *Psychopharmacol*, 105: 361-7, 1991.
- 4- Bittencourt PRM.; Wade P.; Smith AT.; Richaens A. The relationship between peak saccadic eye movements and serum benzodiazepine concentrations. *Br J Clin Pharmacol*, 12: 523-34, 1981.
- 5- Bittencourt PRM. The effect of some centrally acting drugs on saccadic eye movements. PhD Thesis, University of London, 1981.
- 6- Bolton JB.; Rimmer E.; Williams J.; Richens A. The pharmacology of vigabatrin on brain and platerlet GABA transaminase activities. *Br J Clin Pharmacol*, 27: 35-42, 1989.
- 7- Brand R.; Saunder J.; Stewart-Jones J. Effect of diazepam on oculomotor balance. *Br J Clin Pharmacol*, 1: 335-6, 1974.
- 8- Fuches A.; Kaneko C. A brain stem generator for saccadic eye movements. *Trends Neurosci*, 4: 283-6, 1981.
- 9- Gentels W.; Thomas EL. Effect of benzodiazepines upon saccadic eye movements in man. *Clin Pharmacol Ther*, 12: 563-74, 1971.
- 10- Hikosaka O.; Wurtz RH. Effects on eye movements of a GABA agonist and antagonist injected in to monkey superior colliculus. *Brain Res*, 273: 368-72, 1983.
- 11- Hikosaka O.; Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA related substance. I. Effect of muscimol and bicuculline in the monkey superior colliculus. *J Neurophysiol*, 53: 267-91, 1985.
- 12- Hikosaka O.; Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA related substance. II. Effect of muscimol and bicuculline in the monkey substantia nigra pars reticulata. *J Neurophysiol*, 53: 292-308, 1985.
- 13- Keller EL.; Edelman JA. Use of interrupted saccade paradigm to study spatial and temporal dynamics of saccadic burst in superior colliculus in monkey. *J Neurophysiol*, 72: 2754-70, 1994.
- 14- Marshall RW.; Griffiths AN.; Richens A. A microcomputer system to assess CNS depression from the analysis of the dynamics of saccadic eye movements. *Br J Clin Pharmacol*, 20: 304-5, 1985.
- 15- Mercer AJ.; Marshall RW.; Richens A. Saccadic eye movements as a method of psychometric assessment. In: Rosen A.; Saunders B.; Klepper DC (eds.). *Ambulatory anesthetic sedation: From Blackwells Oxford*. UK. 62-89, 1990.
- 16- Mercer AJ.; Allen EA.; Marshall RW.; Richens A. The quantitative evaluation of ethanol pharmacodynamics by eye movements. *Br J Clin Pharmacol*, 26: 668-9, 1988.
- 17- Nutt DJ.; Glue P. Aspects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor function in normal volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 3: 235-45, 1988.
- 18- Sakamoto M.; Hikosaka O. Eye movements induced by microinjection of GABA agonist in the rat substantia nigra pars reticulata. *Neurosci Res*, 6: 216-33, 1989.

- 19- Salonen M.; Aaltonen L.; Aantaa E.; Kanto J. Saccadic eye movements in determination of the residual effects of benzodiazepines. *Inter J Clin Pharmacol Ther Tox*, 24: 227-31, 1986.
- 20- Smith AT.; Bittencourt PRM.; Lloyds DSL.; Richens A. An efficient technique for determining characteristics of saccadic eye movements using minicomputer. *J Biomed Eng*, 3: 39-43, 1981.
- 21- Study RE.; Baker JL. Diazepam and pentobarbital: Fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of GABA responses in cultured central neurons. *Proc Natl Acad Sci, USA*: 78: 7180-4, 1981,.
- 22- Tedeschi G.; Smith AT.; Dhillons S.; Richens A. Rate of entrance of benzodiazepines in to the brain determined by eye movement recording. *Br J Clin Pharmacol*, 15: 103-7, 1983.
- 23- Tedeschi G.; Bittencourt PRM.; Smith AT.; Richens A. Specific oculomotor deficits after amylobarbitone. *Psychopharmacol*, 79: 187-9, 1983.
- 24- Wurtz RH.; Goldberg ME (eds.). *The neurobiology of saccadic eye movements: From Elsvier. Amsterdam: Netherland*, 1st ed, 1989.
- 25- Young WS.; Kuhar MJ. Autoradiographic localisation of benzodiazepine receptor in the brains of humans and animals *Nature*, 280: 393-95, 1979.